



TITLE:

# クロスオーバー計画でとられた臨床データの統計モデル(実験データ解析の理論的背景)

AUTHOR(S):

広津, 千尋; 椿, 広計

---

CITATION:

広津, 千尋 ...[et al]. クロスオーバー計画でとられた臨床データの統計モデル(実験データ解析の理論的背景). 数理解析研究所講究録 1984, 526: 46-70

ISSUE DATE:

1984-06

URL:

<http://hdl.handle.net/2433/98532>

RIGHT:

## クロス・オーバー計画でとられた臨床データの統計モデル

東京大学工学部計教工学科 広津 千尋

椿 広計

1. はじめに

$m$  種類の薬剤または治療法  $A_1, A_2, \dots, A_m$  の効果を比較する臨床試験の薬剤配置法には「群間比較法」と「対比較法」がある。「クロス・オーバー法」は後者の特殊な場合とみなせる。「群間比較法」では、被験者  $N$  人がランダムに、大きさ  $N_1, N_2, \dots, N_m$  の  $m$  群に分割され、第  $i$  群に属する  $N_i$  人に対して薬剤  $A_i$  が投与され経過が観察される。これに対して「クロス・オーバー法」では 1 人の被験者に時期を異にして複数の薬剤が投与される。「 $m$  薬剤  $n$  治療のクロス・オーバー試験」では、被験  $N$  人はランダムに  $m^n$  群に分割され、第  $(i_1 \rightarrow i_2 \rightarrow \dots \rightarrow i_n)$  群に割付けられた被験者には、第 1 期に薬剤  $A_{i_1}$ 、第 2 期に薬剤  $A_{i_2}$ 、 $\dots$ 、第  $n$  期に薬剤  $A_{i_n}$  が投与されることになる。一般に、「クロス・オーバー法」は個人間変動を除去したうえで、薬効の比較が行なえるので感度の良い方法とされている。

「二重盲検文献資料集」を用いて日本におけるクロス・オーバー試験の件数を論文発表されたものについて集計したのが表 1 である。

表 1. クロス・オーバー 及び 一対比較法が二重盲検治療に占める割合

薬種 \ 年代	昭和 40 - 49	昭和 50 - 51	昭和 52 - 53	計
催眠鎮静剤	7/10 (70.0)	0/4 (0.0)	3/13 (23.1)	10/27 (37.0)
解熱鎮痛消炎剤	20/94 (21.3)	3/60 (5.0)	4/66 (6.1)	27/220 (12.3)
精神神経用剤	23/65 (35.4)	4/18 (22.2)	7/34 (20.6)	34/117 (29.1)
骨格筋弛緩剤・興奮剤	1/4 (25.0)	0/4 (0.0)	0/12 (0.0)	1/20 (5.0)
強心剤・抗狭心症剤	5/7 (71.4)	7/10 (70.0)	3/12 (25.0)	15/24 (51.7)
利尿剤	3/7 (42.4)	3/6 (50.0)	0/2 (0.0)	6/15 (40.0)
血圧降下剤	1/2 (50.0)	6/9 (66.7)	3/11 (27.3)	10/22 (45.5)
鎮咳・去たん剤	5/18 (27.8)	3/9 (33.3)	8/29 (27.6)	16/56 (28.6)
健胃・消化剤	1/3 (33.3)	1/3 (33.3)	1/8 (12.5)	3/14 (21.4)
総合潰瘍治療剤	3/32 (9.4)	1/10 (10.0)	0/14 (0.0)	4/56 (7.1)
外皮用薬	4/5 (80.0)	2/11 (18.2)	1/14 (7.1)	7/30 (23.3)
その他	45/166 (27.1)	12/65 (18.5)	22/100 (22.0)	79/331 (23.9)
計	118/413 (28.6)	42/209 (20.1)	52/315 (16.5)	212/437 (22.6)

(但し、分子 = 一対比較の件数 + クロス・オーバーの件数、分母 = 総件数)  
括弧内は百分率表示

表 1 より、臨床試験でクロス・オーバー又は一対比較法が適用される比率の高いのは、催眠鎮静剤、精神神経用剤、強心剤・抗狭心症剤、利尿剤、血圧降下剤、(不整脈用剤)等であり、逆に使用比率の低いのは、解熱鎮痛消炎剤、骨格筋弛緩剤・興奮剤、総合潰瘍

瘍治療剤(下痢浣腸剤, 酵素製剤)等があげられる。応用統計学会1982年度年会で佐久間昭教授が、投与を中止することによって症状が投与前の状態に戻ってしまうような薬剤にクロスオーバー法は用いられるということを指摘されたが、このことは正しいようである。

さて、近年クロスオーバー実験の占める比率は除々に低下している。また、FDAの委託により、O'NeilとBEMACのメンバーはクロスオーバー法の有用性を検討したが、1977年に「群間比較法」の使用をより望ましいとする答申も示した。(Brown, 1980参照) しかし、クロスオーバー実験でしか評価しえない効果、例えば三環系の抗うつ薬の後にモノアミン酸化酵素阻害薬を与えたときの副作用(佐藤倚男(1980))等、も存在する。この場合、従来主張されてきたような、「残存効果が存在するときにはクロスオーバー法を用いるべきではない」とか、「従って、"wash-out"の期間を第1治療と第2治療の間におくべきである。」といった意見の正否は微妙になる。

ところで、統計学上、最初にクロスオーバー計画が問題となったのは、農場試験、特に、"Long-term agricultural experiment"である。(Cochran(1939)) 従って、データは計量値の場合が多かった。これに対して、臨床試験の判定基準は多くの場合、計数データとなるものが多い。

概括重症度：重症, 中等症, 軽症, 正常.

全般改善度：著明改善, 中等度改善, 軽度改善, 不変, 悪化.

概括優劣比較：Active > Placebo, Active = Placebo, Active < Placebo.

概括安全度：副作用なし, 軽度, 中等度, 重篤.

症状別全般評価尺度：頭痛：++ -

本稿では, 主として2値データ又は優劣データの場合のクロスオーバー法を取扱う.

## 2. クロスオーバー法で問題となる効果

前節でも記したように, クロスオーバー法を用いると「薬効」以外の多様な効果の検定ができる. 例えば自然治癒する病気の療法と重症度で比較すれば一般に後期の治療法ほど有利である. このような効果を「時期効果」と呼ぶ. また, 一期前の療法が今期の症状に影響を与えていることが問題となる場合もある (残存効果). この他にも薬効と時期効果の交互作用も興味のある場合がある. (相乗効果, 順序効果, 4章参照)

更に直接興味の対象とはなるなくても「個人効果 (個人差, 又はブロッック効果)」は推論に大きな影響を与える. (母数模型では, 除去して考えたり, 無視して考える. 変量模型では, 変量として考える.)

### 3. 2薬剤 2治療の実験 (母数模型)

本節では、最も典型的なクロス・オーバー法である2薬剤2治療の実験を扱う。但し、データは各薬剤の投与時期毎に、2値データ(効果有、無又は、症状無、有等)が存在するものとする。

$N$ 人の被験者中、第(1→2)群に属する  $N_2^1$  人には  $A_1, A_2$  の順に、第(2→1)群に属する  $N_1^2$  人には  $A_2, A_1$  の順に投与される。データは次の形とする：

$$n_{2i}^1 = \begin{cases} 1 : A_1 \text{の效果有} \\ 0 : A_1 \text{の效果無} \end{cases} \quad n_{2i'}^2 = \begin{cases} 1 : A_2 \text{の效果有} \\ 0 : A_2 \text{の效果無} \end{cases} \quad i=1, \dots, N_2^1 \text{ (第(1→2)群)}$$

$$n_{1i'}^2 = \begin{cases} 1 : A_2 \text{の效果有} \\ 0 : A_2 \text{の效果無} \end{cases} \quad n_{1i}^1 = \begin{cases} 1 : A_1 \text{の效果有} \\ 0 : A_1 \text{の效果無} \end{cases} \quad i'=1, \dots, N_1^2 \text{ (第(2→1)群)}$$

更に各々の場合について効果有となる母確率を  $p_{2i}^1, p_{2i'}^2, p_{1i'}^2, p_{1i}^1$  と記す。このときデータ全体の確率分布は次のようになる：

$$P\{N_{2i}^1 = n_{2i}^1, N_{2i'}^2 = n_{2i'}^2, N_{1i'}^2 = n_{1i'}^2, N_{1i}^1 = n_{1i}^1 : i=1, \dots, N_2^1, i'=1, \dots, N_1^2\}$$

$$= \prod_{i=1}^{N_2^1} \{p_{2i}^1 n_{2i}^1 (1-p_{2i}^1)^{(1-n_{2i}^1)}\} \prod_{i'=1}^{N_1^2} \{p_{2i'}^2 n_{2i'}^2 (1-p_{2i'}^2)^{(1-n_{2i'}^2)}\} \prod_{i'=1}^{N_1^2} \{p_{1i'}^2 n_{1i'}^2 (1-p_{1i'}^2)^{(1-n_{1i'}^2)}\} \prod_{i=1}^{N_2^1} \{p_{1i}^1 n_{1i}^1 (1-p_{1i}^1)^{(1-n_{1i}^1)}\} \quad (3.1).$$

#### ①. 時期効果を無視した解析

個人効果以外には薬剤効果しか存在しないとするれば、次のようなロジット・モデルを考えることができる：

$$\begin{cases} \lg t p_{2i}^1 = \mu_i + \Delta_{1,2} & \lg t p_{2i'}^2 = \mu_{i'} \\ \lg t p_{1i'}^2 = \mu_{i'} & \lg t p_{1i}^1 = \mu_i + \Delta_{1,2} \end{cases} \quad (3.2).$$

但し、 $\mu_i, \mu_{i'}$  ( $i=1, \dots, N_2^1, i'=1, \dots, N_1^2$ ) は個人効果、 $\Delta_{1,2}$  は薬剤1の薬剤2に対する効果。確率分布(3.1)は(3.2)で導入した新たな

な母数を用いて次のように書ける:

$$\frac{\exp\left\{\sum_{i=1}^{N_1} (n_{11}^{11} + n_{11}^{12}) M_i + \sum_{i=1}^{N_1} (n_{12}^{11} + n_{12}^{12}) M_i + (n_{11}^{11} + n_{12}^{11}) \Delta_{1,2}\right\}}{\prod_{i=1}^{N_1} \left[ \{1 + \exp(M_i + \Delta_{1,2})\} \{1 + \exp(M_i)\} \right] \prod_{i=1}^{N_2} \left[ \{1 + \exp(M_i)\} \{1 + \exp(M_i + \Delta_{1,2})\} \right]} \quad (3.3).$$

$\Delta_{1,2}$  に対する推論を行なうには, 局外母数  $M_i, M_i$  の十分統計量,  $N_{2i}^{\circ} (= n_{2i}^{11} + n_{2i}^{12})$ ,  $N_{1i}^{\circ}$  を与えた条件付分布を考えねばなるない:

$$\begin{cases} \Pr\{N_{2i}^{11} = 1, N_{2i}^{12} = 0 \mid N_{2i}^{\circ} = 1\} = p_{2i}^{11} (1 - p_{2i}^{12}) / \{p_{2i}^{11} (1 - p_{2i}^{12}) + (1 - p_{2i}^{11}) p_{2i}^{12}\} \\ \quad = \exp(\Delta_{1,2}) / \{1 + \exp(\Delta_{1,2})\} \\ \Pr\{N_{1i}^{11} = 1, N_{1i}^{12} = 0 \mid N_{1i}^{\circ} = 1\} = \exp(\Delta_{1,2}) / \{1 + \exp(\Delta_{1,2})\} \\ \Pr\{N_{2i}^{11} = 1, N_{2i}^{12} = 1 \mid N_{2i}^{\circ} = 2\} = \Pr\{N_{2i}^{11} = 0, N_{2i}^{12} = 0 \mid N_{2i}^{\circ} = 0\} \\ \Pr\{N_{1i}^{11} = 1, N_{1i}^{12} = 1 \mid N_{1i}^{\circ} = 2\} = \Pr\{N_{1i}^{11} = 0, N_{1i}^{12} = 0 \mid N_{1i}^{\circ} = 0\} = 1 \end{cases} \quad (3.4).$$

従って, 推論には unlike-pair ( $N_{ki}^j = 1$  のもの) のみを用いる.

以後のために次のような記法を導入する: 第  $(i \rightarrow j)$  群での unlike-pair の総数を  $m_{ij}^{\circ}$  と記し, このうち第 1 期で改善した対の数を  $m_{ij}^{11}$ , 第 2 期で改善した対の数を  $m_{ij}^{12}$  とする. このとき,  $M_i, M_i$  を消去した条件付分布は次のような二項分布である:

$$\binom{m_{2i}^{\circ} + m_{1i}^{\circ}}{m_{2i}^{11} + m_{1i}^{12}} \frac{\exp\{\Delta_{1,2} (m_{2i}^{11} + m_{1i}^{12})\}}{(1 + \exp(\Delta_{1,2}))^{m_{2i}^{\circ} + m_{1i}^{\circ}}} \quad (3.5).$$

従って, 薬効に関する帰無仮説  $H_{\Delta_{1,2}}: \Delta_{1,2} = 0$  は二項確率が  $1/2$  という仮説となる. これが McNemar の検定である. (McNemar (1947))

## ②. 時期効果を考慮した解析

この場合, ロジットモデルは次のようになる:

$$\begin{cases} \lg t p_{2i}^{11} = \mu_i + \Delta_{1,2} + \gamma & \lg t p_{2i}^{12} = \mu_i \\ \lg t p_{1i}^{21} = \mu_i + \gamma & \lg t p_{1i}^{22} = \mu_i + \Delta_{1,2} \end{cases} \quad (3.6).$$

但し,  $\gamma$  は「時期効果」(第2治療の効果をもととしたときの第1治療の相対的な効果)である。このとき (3.1) は (3.7) のように書ける:

$$\frac{\exp\left\{\sum_{i=1}^{N_1^1} n_{2i}^{11} \mu_i + \sum_{i=1}^{N_1^2} n_{1i}^{21} \mu_i + (n_{2i}^{11} + n_{1i}^{22}) \Delta_{1,2} + (n_{2i}^{11} + n_{1i}^{21}) \gamma\right\}}{\prod_{i=1}^{N_1^1} [1 + \exp(\mu_i + \Delta_{1,2} + \gamma)] \prod_{i=1}^{N_1^2} [1 + \exp(\mu_i)] \prod_{i=1}^{N_2^1} [1 + \exp(\mu_i + \gamma)] \prod_{i=1}^{N_2^2} [1 + \exp(\mu_i + \Delta_{1,2})]} \quad (3.7).$$

① の場合と同様,  $n_{2i}^{11}, n_{1i}^{21}$  が所与のもとで推論すれば良く, unlike-pair のみを考慮すればよい:

$$\begin{cases} p_{2i}^{11} \equiv \Pr\{N_{2i}^{11}=1, N_{2i}^{12}=0 \mid N_{2i}^{11}=1\} = \exp(\Delta_{1,2} + \gamma) / \{1 + \exp(\Delta_{1,2} + \gamma)\} \\ p_{1i}^{22} \equiv \Pr\{N_{1i}^{22}=1, N_{1i}^{21}=0 \mid N_{1i}^{22}=1\} = \exp(\Delta_{1,2}) / \{\exp(\gamma) + \exp(\Delta_{1,2})\} \end{cases} \quad (3.8).$$

(3.8) より条件付分布は二項分布の積である:

$$\begin{aligned} & \binom{m_{2i}^{11}}{m_{2i}^{12}} \frac{\exp\{(\Delta_{1,2} + \gamma) m_{2i}^{11}\}}{\{1 + \exp(\Delta_{1,2} + \gamma)\}^{m_{2i}^{11}}} \binom{m_{1i}^{22}}{m_{1i}^{21}} \frac{\exp\{\Delta_{1,2} m_{1i}^{22}\} \exp\{\gamma m_{1i}^{21}\}}{\{\exp(\gamma) + \exp(\Delta_{1,2})\}^{m_{1i}^{22}}} \\ &= \binom{m_{2i}^{11}}{m_{2i}^{12}} \binom{m_{1i}^{22}}{m_{1i}^{21}} \frac{\exp\{(m_{2i}^{11} + m_{1i}^{22}) \Delta_{1,2} + (m_{2i}^{11} + m_{1i}^{21}) \gamma\}}{\{1 + \exp(\Delta_{1,2} + \gamma)\}^{m_{2i}^{11}} \{\exp(\gamma) + \exp(\Delta_{1,2})\}^{m_{1i}^{22}}} \end{aligned} \quad (3.9).$$

従って, 薬効に関する仮説  $H_{\Delta_{1,2}}: \Delta_{1,2} = 0$  に対する推論は, (3.9) で局外母数  $\gamma$  の十分統計量  $m_{2i}^{11} + m_{1i}^{21}$  を所与とした条件付分布を考えればよい(一般超幾何分布となる.):

$$\binom{m_{2i}^{11}}{m_{2i}^{12}} \binom{m_{1i}^{22}}{m_{1i}^{21}} \exp\{(m_{2i}^{11} + m_{1i}^{22}) \Delta_{1,2}\} / \sum_{\substack{M_{2i}^{11} + M_{1i}^{22} = m_{2i}^{11} + m_{1i}^{22}}} \binom{m_{2i}^{11}}{M_{2i}^{11}} \binom{m_{1i}^{22}}{M_{1i}^{22}} \exp\{(M_{2i}^{11} + M_{1i}^{22}) \Delta_{1,2}\} \quad (3.10).$$

よって, 仮説のもとでは超幾何分布 (3.11) となる。

$$\Pr(M_{2i}^{11} = m_{2i}^{11}) = \binom{m_{2i}^{11}}{m_{2i}^{12}} \binom{m_{1i}^{22}}{m_{1i}^{21}} / \binom{m_{2i}^{11} + m_{1i}^{22}}{m_{2i}^{11} + m_{1i}^{21}} \quad (3.11).$$

すなわち,  $H_{\Delta_{1,2}}$  の検定は,  $2 \times 2$  分割表の独立性の検定に帰着す



る。時期効果に関する仮説  $H_0: \gamma = 0$  の検定も全く同様に行える。  
これが, Mainland-Gart の検定である。(Mainland (1963), Gart (1969))

### ③. その他の効果の考慮

2 薬剤 2 治療の実験に対して, 母数モデルを適用し, かつ個人効果と考慮する限りは, 「薬効」と「時期効果」で自由度を使い尽している。従って, 残存効果(又は順序効果)を推論するためには何らかの仮定または実験の変更が必要である。

#### (i). 個人効果を無視した解析

この場合, ロジットモデルは次のようになる:

$$\begin{cases} \lg t \, p_{2i}^{11} = \bar{\mu} + \Delta_{1,2} + \gamma & \lg t \, p_{2i}^{12} = \bar{\mu} + \varepsilon_{1-2} & (i=1, \dots, N_2^1) \\ \lg t \, p_{1i}^{21} = \bar{\mu} + \gamma & \lg t \, p_{1i}^{22} = \bar{\mu} + \Delta_{1,2} - \varepsilon_{1-2} & (i=1, \dots, N_1^2) \end{cases} \quad (3.12).$$

従って, (3.1) は (3.12) を用いて次のように表わせる:

$$\frac{\exp\{(n_{21}^1 + n_{12}^2)\bar{\mu} + (n_{21}^1 + n_{12}^2)\Delta_{1,2} + (n_{21}^1 + n_{12}^2)\gamma + (n_{21}^2 - n_{12}^2)\varepsilon_{1-2}\}}{\left\{1 + \exp(\bar{\mu} + \Delta_{1,2} + \gamma)\right\} \left\{1 + \exp(\bar{\mu} + \varepsilon_{1-2})\right\}^{N_2^1} \left\{1 + \exp(\bar{\mu} + \gamma)\right\} \left\{1 + \exp(\bar{\mu} + \Delta_{1,2} - \varepsilon_{1-2})\right\}^{N_1^2}} \quad (3.13).$$

但し,  $\varepsilon_{1-2}$  は, 順序効果 ( $A_1 \rightarrow A_2$  という順序と  $A_2 \rightarrow A_1$  という順序の治療の第 2 治療における順序の相違に起因した差.)。

$H_{\varepsilon_{1-2}}: \varepsilon_{1-2} = 0$  の検定は,  $\bar{\mu}$ ,  $\Delta_{1,2}$ ,  $\gamma$  に対する十分統計量を所与とした条件付分布を考えれば, 表 2 の分割表の独立性の検定となる。  
更に,  $H_{\Delta_{1,2}}: \Delta_{1,2} = 0$  の検定は,  $n_{21}^1 + n_{12}^2$  を所与として,  $n_{21}^1$  の仮説のもとでの分布が  $\text{Bin}(n_{21}^1 + n_{12}^2; 0.5)$  となることから二項検定を行

なえはよい。

表2. 個人効果を無視した順序効果の検定

	A <sub>1</sub> 薬で効果有 A <sub>2</sub> 薬で効果有		計
I期で効果有	$n_{11}^{11}$	$n_{11}^{21}$	$n_{11}^{11} + n_{11}^{21}$
II期で効果有	$n_{11}^{22}$	$n_{11}^{12}$	$n_{11}^{22} + n_{11}^{12}$
計	$n_{11}^{11} + n_{11}^{22}$	$n_{11}^{21} + n_{11}^{12}$	$n_{11}^{11} + n_{11}^{22}$

これに対して  $H_0: \gamma=0$  の検定は  $\varepsilon_{1,2}$  のモデルへの導入の仕方(制約条件)によって分布が変わってしまうので、 $H_{\varepsilon_{1,2}}$  が受容されてはじめて意味がある。 $\varepsilon_{1,2}=0$  とみなしうる場合には、 $H_0$ のもとで、 $n_{11}^{11} + n_{11}^{22}$  が  $\text{Bin}(n_{11}^{11} + n_{11}^{22}; 0.5)$  となることを二項検定が行なえる。

なお、この場合、順序効果は残存効果と同一である。

## (ii). デザインの変更

個人効果を無視せずに残存効果を検定するには、 $A_1 \rightarrow A_1, A_2 \rightarrow A_2$  といった重複を許すデザインでなくてはならない。この場合ロジット・モデルは次のようになる：

$$\left\{ \begin{array}{ll} \lg t p_{1i}^{11} = \mu_i + \Delta_{1,2} + \gamma & \lg t p_{1i}^{22} = \mu_i + \eta_{1,2} \quad i=1, \dots, N_1^1 \\ \lg t p_{1j}^{21} = \mu_j + \gamma & \lg t p_{1j}^{12} = \mu_j + \Delta_{1,2} \quad j=1, \dots, N_1^2 \\ \lg t p_{1k}^{11} = \mu_k + \Delta_{1,2} + \gamma & \lg t p_{1k}^{22} = \mu_k + \Delta_{1,2} + \eta_{1,2} \quad k=1, \dots, N_1^1 \\ \lg t p_{2l}^{21} = \mu_l + \gamma & \lg t p_{2l}^{12} = \mu_l \quad l=1, \dots, N_2^2 \end{array} \right. \quad (3.14)$$

但し、 $\eta_{1,2}$  は第1期に  $A_1$  薬を用いた場合の残存効果と  $A_2$  薬を用いた場合の残存効果の差を意味する。推論は、今まで同様である。

#### 4. $m$ 薬剤 2 治療の実験 (母数模型)

$m$  薬剤 2 治療の実験で得られるデータを次のように記す.

$A_i, A_j$  の順に投与する第  $(i \rightarrow j)$  群の  $N_{ij}^i$  人については次のようになる:

$$n_{jk}^{i1} = \begin{cases} 1: A_i \text{ を用いた第1期に効果有} \\ 0: A_i \text{ を用いた第1期に効果無} \end{cases} \quad n_{jk}^{i2} = \begin{cases} 1: A_j \text{ を用いた第2期に効果有} \\ 0: A_j \text{ を用いた第2期に効果無} \end{cases}$$

但し,  $k=1, \dots, N_{ij}^i, i > j$ .

$A_j, A_i$  の順に投与する第  $(j \rightarrow i)$  群の  $N_{ji}^j$  人については次のようになる:

$$n_{ik'}^{j1} = \begin{cases} 1: A_j \text{ を用いた第1期に効果有} \\ 0: A_j \text{ を用いた第1期に効果無} \end{cases} \quad n_{ik'}^{j2} = \begin{cases} 1: A_i \text{ を用いた第2期に効果有} \\ 0: A_i \text{ を用いた第2期に効果無} \end{cases}$$

但し,  $k'=1, \dots, N_{ji}^j, i > j$ .

(3.1) のとき同様に, 効果有の母確率  $p_{jk}^{i1}, p_{jk}^{i2}, p_{ik'}^{j1}, p_{ik'}^{j2}$  を導入すれば,

$$P_r \{ N_{jk}^{i1} = n_{jk}^{i1}, N_{jk}^{i2} = n_{jk}^{i2}, N_{ik'}^{j1} = n_{ik'}^{j1}, N_{ik'}^{j2} = n_{ik'}^{j2} : i > j, i, j = 1, \dots, m, k=1, \dots, N_{ij}^i, k'=1, \dots, N_{ji}^j \} \\ = \prod_{i>j} \left[ \prod_{k=1}^{N_{ij}^i} \{ p_{jk}^{i1} n_{jk}^{i1} (1-p_{jk}^{i1})^{(1-n_{jk}^{i1})} p_{jk}^{i2} n_{jk}^{i2} (1-p_{jk}^{i2})^{(1-n_{jk}^{i2})} \} \prod_{k'=1}^{N_{ji}^j} \{ p_{ik'}^{j1} n_{ik'}^{j1} (1-p_{ik'}^{j1})^{(1-n_{ik'}^{j1})} p_{ik'}^{j2} n_{ik'}^{j2} (1-p_{ik'}^{j2})^{(1-n_{ik'}^{j2})} \} \right] \quad (4.1)$$

ここで次のロジック・モデルを導入する (広津 (1982)):

$$\begin{cases} \lg t p_{jk}^{i1} = \mu_k + \Delta_{ij} + \gamma & \lg t p_{jk}^{i2} = \mu_k + \eta_i + \varepsilon_{i+j} + \varepsilon_{i-j} \\ \lg t p_{ik'}^{j1} = \mu_{k'} + \gamma & \lg t p_{ik'}^{j2} = \mu_{k'} + \Delta_{ij} + \eta_j + \varepsilon_{i+j} + \varepsilon_{i-j} \end{cases} \quad (4.2)$$

但し,  $\Delta_{ij}$ : 「薬剤効果」  $A_j$  を 0 と考えたときの  $A_i$  の相対的效果

$\gamma$ : 「時期効果」 第2期を 0 と考えたときの第1期の相対的效果

$\eta_i$ : 「残存効果」 第1期に  $A_i$  を用いたことの第2期に与える効果

$\varepsilon_{ij}$ : 「相乗効果」 1 人の被験者に対して,  $A_i$  と  $A_j$  の 2 薬剤が

投与されたこと, すなわち併用によって第2期に生じる効果.

(相乗効果は薬剤投与の順序には依存しない.)

$\varepsilon_{ij}$ : 「順序効果」 順序の関係する相乗効果,  $A_i \rightarrow A_j$  という

順に投与した場合に  $\varepsilon_{i-j}$ , 逆順のときに  $-\varepsilon_{i-j}$  だけ第 2 期に影響を与える。

なお,  $\varepsilon_{i+j}$ , 及び  $\varepsilon_{i-j}$  は, 薬効と時期効果の交互作用とみなせる。

(4.1) は, (4.2) を用いれば, 次のように表わせる:

$$\frac{\exp\left[N_i! \gamma + \sum_{i,j} \left\{ \sum_{k=1}^{N_j^i} n_{jk}^i \mu_k + \sum_{k=1}^{N_i^j} n_{ik}^j \mu_k + (n_{ij}^1 + n_{ij}^2) \Delta_{ij} + n_{ij}^1 \eta_i + n_{ij}^2 \eta_j + (n_{ij}^2 + n_{ij}^3) \varepsilon_{i+j} + (n_{ij}^2 - n_{ij}^3) \varepsilon_{i-j} \right\} \right]}{\prod_{i,j} \left[ \prod_{k=1}^{N_j^i} \{ (1 + \exp(\mu_k + \Delta_{ij} + \gamma)) (1 + \exp(\mu_k + \eta_i + \varepsilon_{i+j} + \varepsilon_{i-j})) \} \prod_{k=1}^{N_i^j} \{ (1 + \exp(\mu_k + \gamma)) (1 + \exp(\mu_k + \Delta_{ij} + \eta_j + \varepsilon_{i+j} - \varepsilon_{i-j})) \} \right]} \quad (4.2).$$

従って, 個人効果を除去するために,  $n_{jk}^i, n_{ik}^j$  ( $k=1, \dots, N_j^i, k'=1, \dots, N_i^j, i>j$ ) を所与とした条件付推論を行なう。(3.4) 同様に次式が成立する:

$$\begin{cases} p_j^1 \equiv P\{N_{jk}^1=1, N_{jk}^2=0 \mid N_{jk}^3=1\} = \exp(\gamma + \Delta_{ij} - \eta_i - \varepsilon_{i+j} - \varepsilon_{i-j}) / \{1 + \exp(\gamma + \Delta_{ij} - \eta_i - \varepsilon_{i+j} - \varepsilon_{i-j})\} \\ p_i^1 \equiv P\{N_{ik}^1=1, N_{ik}^2=0 \mid N_{ik}^3=1\} = \exp(\gamma - \Delta_{ij} - \eta_j - \varepsilon_{i+j} + \varepsilon_{i-j}) / \{1 + \exp(\gamma - \Delta_{ij} - \eta_j - \varepsilon_{i+j} + \varepsilon_{i-j})\} \end{cases} \quad (4.3).$$

これより,  $\Delta_{ij}$  と  $\varepsilon_{i-j}$  の完全な交絡,  $\varepsilon_{i+j}$  と  $\gamma$  の交絡は明らかである。

(3.5) で導入した記法を用いれば, 条件付分布は  $p_j^1, p_i^1$  を母数とする  $2 \binom{m}{2}$  個の独立な 2 項分布の積 (4.4) となる。

$$\prod_{i,j} \left\{ \binom{m_j^i}{m_j^i} p_j^1 m_j^i (1-p_j^1)^{(m_j^i - m_j^i)} \binom{m_i^j}{m_i^j} p_i^1 m_i^j (1-p_i^1)^{(m_i^j - m_i^j)} \right\} \quad (4.4).$$

さて, 単純に各母数の数を数えると次のようになる:

$$\begin{cases} \Delta_{i,j} \cdots \binom{m}{2} \text{ 個}, & \gamma \cdots 1 \text{ 個}, & \eta_i \cdots m \text{ 個} \\ \varepsilon_{i+j} \cdots \binom{m}{2} \text{ 個}, & \varepsilon_{i-j} \cdots \binom{m}{2} \text{ 個}. \end{cases}$$

ここで,  $\eta_i$  のうち 1 個 (例えば,  $\eta_m$ ) は 0 とおける, すなわち  $\gamma$  へしわよせができる。また上述の交絡を考慮に入れれば,  $\Delta_{ij}$  と  $\varepsilon_{i-j}$  を合わせて  $\binom{m}{2}$  個,  $\gamma$  と  $\varepsilon_{i+j}$  を合わせて  $\binom{m}{2}$  個といった勘定ができる。しかしながら, このままでは, 順序効果は検定できない。

そこで、薬効  $\Delta_{ij}$  に Bradley-Terry モデル (Bradley and Terry (1952)) を想定する:

$$\Delta_{ij} = \ln \delta_i - \ln \delta_j \quad \text{or} \quad \exp(\Delta_{ij}) / \{1 + \exp(\Delta_{ij})\} = \frac{\delta_i}{\delta_i + \delta_j} \quad (4.5).$$

ここで、 $\delta_i, \delta_j$  は相対比率のみに意味があるので、 $\ln \delta_m = 0$  として、一般性を失わない。また、こういうモデルを導入したことによって残存効果  $\eta_i$  の張る空間が、 $\varepsilon_{ij}$  と  $\ln \delta_j$  の張る空間に含まれることになる。(  $\eta_i = \sum_{j \neq i} \varepsilon_{ij} + \ln \delta_j$  )

結局、自由度勘定は次のようになる:

$$\begin{cases} \delta \cdots 1 \text{ 個}, & \ln \delta_i \cdots m-1 \text{ 個}, & \eta_i \cdots m-1 \text{ 個} \\ \varepsilon_{ij} \cdots \binom{m}{2} - m + 1 \text{ 個}, & \varepsilon_{ij} \cdots \binom{m}{2} - m \text{ 個} \end{cases} \quad (4.6).$$

従って、 $m \geq 3$  ならば、順序効果、残存効果(又はこれを無視して相乗効果)が、  
 $m \geq 4$  ならば、すべての効果が検定できる。(尤度比検定又は適合度検定、又は、より実用的な経験ロジスティック変換に基づく重み付最小2乗法を適用すれば良い) (広津, 椿 (1982))。各効果の検定の順序は次の通りである:

残存効果の検定  $\longleftrightarrow$  相乗効果の検定  $\longrightarrow$  時期効果の検定  
 順序効果の検定  $\longrightarrow$  薬剤効果の検定

但し、仮説が受容されて、はいめて次の検定へ進む意味がある。

#### 解析例 (3 薬剤 2 治療の実験)

$A_3$  が標準薬、 $A_2$  が治療薬  $0.50 \text{ mg}/1 \text{ 日}$ 、 $A_1$  が治療薬 ( $A_2$  と同種)  $0.25 \text{ mg}/1 \text{ 日}$  の投与とする。結果は表 3 のようになった。

表 3. 3 薬剤 2 治療の実験例

$(i \rightarrow j)$	$A_1 \rightarrow A_2$	$A_2 \rightarrow A_1$	$A_3 \rightarrow A_2$	$A_2 \rightarrow A_3$	$A_3 \rightarrow A_1$	$A_1 \rightarrow A_3$
$m_{ij}^1$	3	7	10	4	8	4
$m_{ij}^2$	9	9	12	13	13	10
tie	8	2	4	4	2	5
$\hat{p}_{ij}^1$	3/9	7/9	10/12	4/13	8/13	4/10
$\lg t \hat{p}_{ij}^1$	-0.693	1.253	1.609	-0.811	0.470	-0.405
$\widehat{\text{var}}[\lg t \hat{p}_{ij}^1]$	0.500	0.643	0.600	0.361	0.325	0.417
Weight: $\hat{w}_{ij}^1$	1.414	1.247	1.291	1.664	1.754	1.549
$\hat{w}_{ij}^1 \cdot \lg t \hat{p}_{ij}^1$	-0.980	1.562	2.078	-1.350	0.824	-0.628

但し,  $\widehat{\text{var}}[\lg t \hat{p}_{ij}^1] = m_{ij}^2 / \{m_{ij}^1 (m_{ij}^2 - m_{ij}^1)\}$ ,  $\hat{w}_{ij}^1 = \{\widehat{\text{var}}[\lg t \hat{p}_{ij}^1]\}^{-1/2}$

本解析では, 次の 6 個の母数を考える:  $\gamma$ ,  $\ln \delta_1$ ,  $\ln \delta_2$ ,  $\varepsilon_{1+2}$ ,  $\varepsilon_{1+3}$ ,  $\varepsilon_{1-2}$ .

(残存効果は考えない.)

①. 順序効果の検定:  $H_{\varepsilon^-}: \varepsilon_{1-2} = 0$ .

仮説のもとで, 次の線形ロジスティックモデル ( $y = X\theta + \varepsilon$ ,  $\text{Var}(\varepsilon) = \Sigma$ ) を得る:

$$\begin{pmatrix} -0.693 \\ 1.253 \\ 1.609 \\ -0.811 \\ 0.470 \\ -0.405 \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} 1 & 1 & -1 & -1 & 0 \\ 1 & -1 & 1 & -1 & 0 \\ 1 & 0 & -1 & 0 & 0 \\ 1 & 0 & 1 & 0 & 0 \\ 1 & -1 & 0 & 0 & -1 \\ 1 & 1 & 0 & 0 & -1 \end{pmatrix} \begin{pmatrix} \gamma \\ \ln \delta_1 \\ \ln \delta_2 \\ \varepsilon_{1+2} \\ \varepsilon_{1+3} \end{pmatrix} + \varepsilon, \quad \hat{\Sigma} = \text{diag}(0.500, 0.643, 0.600, 0.361, 0.325, 0.417).$$

このモデルに  $\Sigma^{-1/2}$  を乗ければ,  $\text{Var}(\Sigma^{-1/2}\varepsilon) = I$  となる. ( $\Sigma^{-1/2}y = \Sigma^{-1/2}X\theta + \Sigma^{-1/2}\varepsilon$ )

実際には, 両辺に,  $\hat{\Sigma}^{-1/2}$  を乗じて次式を得る:

$$\begin{pmatrix} -0.980 \\ 1.562 \\ 2.078 \\ -1.350 \\ 0.824 \\ -0.628 \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} 1.414 & 1.414 & -1.414 & -1.414 & 0.000 \\ 1.247 & -1.247 & 1.247 & -1.247 & 0.000 \\ 1.291 & 0.000 & -1.291 & 0.000 & 0.000 \\ 1.664 & 0.000 & 1.664 & 0.000 & 0.000 \\ 1.754 & -1.754 & 0.000 & 0.000 & 0.000 \\ 1.549 & 1.549 & 0.000 & 0.000 & 0.000 \end{pmatrix} \begin{pmatrix} \gamma \\ \ln \delta_1 \\ \ln \delta_2 \\ \varepsilon_{1+2} \\ \varepsilon_{1+3} \end{pmatrix} + \tilde{\varepsilon}, \quad \begin{cases} \tilde{\varepsilon} \equiv \hat{\Sigma}^{-\frac{1}{2}} \varepsilon. \\ \text{Var } \tilde{\varepsilon} \equiv I. \end{cases}$$

従って、正規方程式 ( $X' \Sigma^{-1} Y = X' \Sigma^{-1} X \hat{\theta}$ ) は近似的に次のようになる。

$$\text{正規方程式} \begin{pmatrix} 1.472 \\ -5.754 \\ -1.593 \\ -0.562 \\ -0.473 \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} 13.468 & -0.232 & 0.658 & -3.556 & -5.477 \\ -0.232 & 9.032 & -3.556 & -0.445 & 0.677 \\ 0.658 & -3.556 & 7.991 & 0.445 & 0.000 \\ -3.556 & -0.445 & 0.445 & 3.556 & 0.000 \\ -5.477 & 0.677 & 0.000 & 0.000 & 5.477 \end{pmatrix} \begin{pmatrix} \hat{\gamma} \\ \widehat{\ln \delta_1} \\ \widehat{\ln \delta_2} \\ \widehat{\varepsilon}_{1+2} \\ \widehat{\varepsilon}_{1+3} \end{pmatrix}$$

$$\hat{\theta} = (X' \Sigma^{-1} X)^{-1} X' \Sigma^{-1} Y, \text{ 及び 仮説のもとで, } Y' \Sigma^{-1} (I - \Sigma^{-1} X (X' \Sigma^{-1} X)^{-1} X' \Sigma^{-1}) \Sigma^{-1} Y$$

が自由度 1 の中心  $\chi^2$  分布に従うこともわかる。

$$\chi^2 = Y' \Sigma^{-1} Y - Y' \Sigma^{-1} X \hat{\theta} = 4.28^*$$

となり、 $H_{\varepsilon+}$  は水準 5% で棄却され、順序効果の存在が示唆された。

また、薬効の検定には意味がなくなった。

②. 相乗効果の検定:  $H_{\varepsilon+}: \varepsilon_{1+2}=0, \varepsilon_{1+3}=0$ .

前記した 6 個の母数から、 $\varepsilon_{1+2}, \varepsilon_{1+3}$  を除いた線形模型を考え、  
順序効果のときと全く同様な手順を行なえば、

$$\chi^2 = 0.34 \quad (\text{但し、自由度は、2})$$

となり、 $H_{\varepsilon+}$  は受容される。(従って、時期効果の検定にする。)

③. 時期効果の検定:  $H_{\gamma}: \gamma=0$  (②に加えて。)

②で受容された線形模型から更に、 $\gamma$  を除いて考えれば残差の増加は、次のようになる:

$$\chi^2 = 0.94 - 0.34 = 0.60 \quad (\text{但し、自由度は 1})$$

従って、 $H_0$  も受容された。

#### ④. 考察

順序効果が無視できなりの結論が出たので、注意が必要である。例えば、 $A_1, A_2$  の薬効差は、 $A_2 \rightarrow A_1$  の順に投与した方が逆順の時よりも顕著に出る。このことは、所謂、「耐性」が生いたと解釈もできる。

#### 5. 優劣比較データの場合の取扱い.

優劣比較データ(第1節参照)の解析にあたっては通常、被験者間の差異は、はじめから無視することが多い。(データの性質上すでにブロック効果は除去されていると考えてしまう。)従って、tie を無視すれば、3節や4節で扱ったモデルで、ブロック効果を除去した後の *unlike-pair* に関する条件付分布自体を出発点と考えれば良い。(1期効果有、2期効果無を1期の勝と解釈すれば良い。)従って、重み付最小二乗法を適用すれば、手順は、3, 4節と見かけ上同じものになる。

さて、tie を考慮した解析には少からぬ問題がある。すなわち、Bradley-Terry モデルも tie のある場合に拡張しなければならぬ。以下にそのような拡張について記す。

#### ①. Rao-Kupper モデル (Rao and Kupper (1967))

Bradley et al. (1952) に従って、Bradley-Terry モデルの背後に計量値  $X_i$  を



考える:  $\Pr(X_i > X_j) = \delta_i / (\delta_i + \delta_j)$  の成立するのは,  $D_{ij} \equiv X_i - X_j$  と置いて,  $\Pr(D_{ij} \leq d) = 1 / [1 + \exp\{-(d - \ln \delta_i + \ln \delta_j)\}]$  とした場合である.

そこで, 上記のロジスティック分布を背後に仮定したうえで, tie を許す優劣データの得られる確率を計算する:

$$\begin{cases} p_j^{i1} = \Pr(D_{ij} > \eta) = \delta_i / (\delta_i + \theta \delta_j) \\ p_j^{i2} = \Pr(D_{ij} < -\eta) = \delta_j / (\theta \delta_i + \delta_j) \\ p_j^{i0} = \Pr(|D_{ij}| \leq \eta) = (\theta^2 - 1) \delta_i \delta_j / (\delta_i + \theta \delta_j)(\theta \delta_i + \delta_j) \end{cases} \quad (5.1)$$

但し,  $p_j^{i0}$  は tie の確率, また  $\sum \delta_i = 1$  とすれば,  $\theta = e^\eta$ .

このように背後の計量値の差が閾値  $\eta$  ( $> 0$ ) 以下のとき tie が起こることを想定したのが, Rao-Kupper モデルである.

### ②. Davidson モデル (Davidson (1970))

Rao-Kupper モデルは, Bradley-Terry モデルの基本的性質 (Luce (1959) の要請) (5.2) を満たしている.

$$p_j^{i1} / p_j^{i2} = \delta_i / \delta_j \quad (5.2).$$

そこで, Davidson は,  $p_j^{i0} = \nu \sqrt{p_j^{i1} p_j^{i2}}$  として, (5.2) を満足させた.

$$\begin{cases} p_j^{i1} = \delta_i / (\delta_i + \delta_j + \nu \sqrt{\delta_i \delta_j}) \\ p_j^{i2} = \delta_j / (\delta_i + \delta_j + \nu \sqrt{\delta_i \delta_j}) \\ p_j^{i0} = \nu \sqrt{\delta_i \delta_j} / (\delta_i + \delta_j + \nu \sqrt{\delta_i \delta_j}) \end{cases} \quad (5.3).$$

更に, Davidson and Beaver (1977) は, (5.3) に within-pair order effects, 薬効模定の時期効果を導入し, (5.4) のような確率構造を持つモデルをつかった:

$$\begin{cases} p_j^{i1} = \delta_i / (\delta_i + \tilde{\gamma} \delta_j + \nu \sqrt{\delta_i \delta_j}) \\ p_j^{i2} = \tilde{\gamma} \delta_j / (\delta_i + \tilde{\gamma} \delta_j + \nu \sqrt{\delta_i \delta_j}) \\ p_j^{i0} = \nu \sqrt{\delta_i \delta_j} / (\delta_i + \tilde{\gamma} \delta_j + \nu \sqrt{\delta_i \delta_j}) \end{cases} \quad (5.4).$$

この種のモデルを簡便に解析したるときは,  $\ln(p_j^{i1}/p_j^{i0})$ ,  $\ln(p_j^{i2}/p_j^{i0})$  の経験変換に対して重み付最小二乗法を適用すれば良い.

### ③. 優劣比較 $\pi$ - $\gamma$ とみなした $m$ 薬剤 2 治療実験 $\pi$ - $\gamma$

4 節のロジットモデル (4.2) を用いると,  $p_{jk}^{i1}$ ,  $p_{jk}^{i2}$ ,  $p_{jk}^{i0}$  (個人  $k$  において 1 期勝, 2 期勝, tie となる確率) は次のように表わされる:

$$\begin{cases} p_{jk}^{i1} = p_{jk}^{i1} (1 - p_{jk}^{i2}) = \exp(\mu_k + \ln \delta_i - \ln \delta_j + \gamma) / D_{jk}^{i1} \\ p_{jk}^{i2} = (1 - p_{jk}^{i1}) p_{jk}^{i2} = \exp(\mu_k + \eta_i + \varepsilon_{i+j} + \varepsilon_{i-j}) / D_{jk}^{i2} \\ p_{jk}^{i0} = p_{jk}^{i1} p_{jk}^{i2} + (1 - p_{jk}^{i1})(1 - p_{jk}^{i2}) = \{1 + \exp(2\mu_k + \ln \delta_i - \ln \delta_j + \gamma + \eta_i + \varepsilon_{i+j} + \varepsilon_{i-j})\} / D_{jk}^{i0} \\ \text{但し, } D_{jk}^{i1} = \{1 + \exp(\mu_k + \ln \delta_i - \ln \delta_j + \gamma)\} \{1 + \exp(\mu_k + \eta_i + \varepsilon_{i+j} + \varepsilon_{i-j})\} \end{cases}$$

$$\begin{cases} p_{ik}^{j1} = p_{ik}^{j1} (1 - p_{ik}^{j2}) = \exp(\mu_{k'} + \gamma) / D_{ik}^{j1} \\ p_{ik}^{j2} = (1 - p_{ik}^{j1}) p_{ik}^{j2} = \exp(\mu_{k'} + \ln \delta_i - \ln \delta_j + \eta_{j'} + \varepsilon_{i+j} - \varepsilon_{i-j}) / D_{ik}^{j2} \\ p_{ik}^{j0} = p_{ik}^{j1} p_{ik}^{j2} + (1 - p_{ik}^{j1})(1 - p_{ik}^{j2}) = \{1 + \exp(2\mu_{k'} + \ln \delta_i - \ln \delta_j + \gamma + \eta_{j'} + \varepsilon_{i+j} - \varepsilon_{i-j})\} / D_{ik}^{j0} \\ \text{但し, } D_{ik}^{j1} = \{1 + \exp(\mu_{k'} + \gamma)\} \{1 + \exp(\mu_{k'} + \ln \delta_i - \ln \delta_j + \eta_{j'} + \varepsilon_{i+j} - \varepsilon_{i-j})\} \end{cases} \quad (5.5).$$

従って,  $p_{jk}^{i1} : p_{jk}^{i2} : p_{jk}^{i0}$ , 及  $p_{ik}^{j1} : p_{ik}^{j2} : p_{ik}^{j0}$  を評価すると次のようになる. 但し,  $\tilde{\mu}_k \equiv \exp(\mu_k)$ ,  $\tilde{\gamma} \equiv \exp(\gamma)$ ,  $\tilde{\eta}_i \equiv \exp(\eta_i)$ ,  $\tilde{\varepsilon}_{i+j} \equiv \exp(\varepsilon_{i+j})$  という記号を導入する.

$$\begin{cases}
 p_{j(n)}^{i1} : p_{j(n)}^{i2} : p_{j(n)}^{i0} = \tilde{\mu}_k \tilde{\sigma} \delta_i / \delta_j : \tilde{\mu}_k \tilde{\eta}_i \tilde{\varepsilon}_{i+j} \tilde{\varepsilon}_{i-j} : 1 + \tilde{\mu}_k^2 \tilde{\sigma} \tilde{\eta}_i \tilde{\varepsilon}_{i+j} \tilde{\varepsilon}_{i-j} \delta_i / \delta_j \\
 \quad = \sqrt{\tilde{\sigma} \delta_i / \sqrt{\tilde{\eta}_i \tilde{\varepsilon}_{i+j} \tilde{\varepsilon}_{i-j}}} : \sqrt{\tilde{\eta}_i \tilde{\varepsilon}_{i+j} \tilde{\varepsilon}_{i-j} \delta_j} / \sqrt{\tilde{\sigma}} : (\nu_{j(n)}^i + \nu_{j(n)}^{i-1}) \sqrt{\delta_i \delta_j} \\
 p_{i(n)}^{j1} : p_{i(n)}^{j2} : p_{i(n)}^{j0} = \tilde{\mu}_k \tilde{\sigma} : \tilde{\mu}_k \tilde{\eta}_j \tilde{\varepsilon}_{i+j} \delta_i / (\tilde{\varepsilon}_{i-j} \delta_j) : 1 + \tilde{\mu}_k^2 \tilde{\sigma} \tilde{\eta}_j \tilde{\varepsilon}_{i+j} \delta_i / (\tilde{\varepsilon}_{i-j} \delta_j) \\
 \quad = \sqrt{\tilde{\sigma} \tilde{\varepsilon}_{i-j} \delta_j} / \sqrt{\tilde{\eta}_j \tilde{\varepsilon}_{i+j}} : \sqrt{\tilde{\eta}_j \tilde{\varepsilon}_{i+j} \delta_i} / \sqrt{\tilde{\sigma} \tilde{\varepsilon}_{i-j}} : (\nu_{i(n)}^j + \nu_{i(n)}^{j-1}) \sqrt{\delta_i \delta_j} \\
 \text{但し, } \nu_{j(n)}^i = \tilde{\mu}_k \sqrt{\frac{\delta_i}{\delta_j}} \sqrt{\tilde{\sigma} \tilde{\eta}_i \tilde{\varepsilon}_{i+j} \tilde{\varepsilon}_{i-j}}, \nu_{i(n)}^j = \tilde{\mu}_k \sqrt{\frac{\delta_i}{\delta_j}} \sqrt{\tilde{\sigma} \tilde{\eta}_j \tilde{\varepsilon}_{i+j} / \tilde{\varepsilon}_{i-j}} \quad (5.6).
 \end{cases}$$

故に, もし,  $\nu_{j(n)}^i$  が  $k$  に依存しなければ, 又は,  $\mu_k \equiv \bar{\mu}$  とみなしうるならば, (5.6) より, 一般化された Davidson-Beaver モデルが容易に導ける. すなわち, 次式が想定できる:

$$\begin{cases}
 p_j^{i1} = \alpha_j^i / (\alpha_j^i + \alpha_j^{i-1} + \nu_j^i + \nu_j^{i-1}) \\
 p_j^{i2} = \alpha_j^{i-1} / (\alpha_j^i + \alpha_j^{i-1} + \nu_j^i + \nu_j^{i-1}) \\
 p_j^{i0} = (\nu_j^i + \nu_j^{i-1}) / (\alpha_j^i + \alpha_j^{i-1} + \nu_j^i + \nu_j^{i-1})
 \end{cases}$$

$$\begin{aligned}
 \text{但し, } i \neq j, \quad \alpha_j^i &= \sqrt{\tilde{\sigma} / (\tilde{\eta}_i \tilde{\varepsilon}_{i+j} \tilde{\varepsilon}_{i-j})} \sqrt{\delta_i / \delta_j} \quad (i > j) \\
 &= \sqrt{\tilde{\sigma} \tilde{\varepsilon}_{j-i} / (\tilde{\eta}_i \tilde{\varepsilon}_{i+j})} \sqrt{\delta_i / \delta_j} \quad (i < j).
 \end{aligned}$$

$$\nu_j^i \text{ は, (5.6) の } \nu_{j(n)}^i \text{ で, } \tilde{\mu}_k \text{ を } \bar{\mu} \text{ と置いたもの.} \quad (5.7)$$

従って, (5.3) で  $\nu \sqrt{\delta_i \delta_j}$  と表わした部分が,  $\nu_j^i + \nu_j^{i-1}$  となり,

2 以上という形になることに注意されたい.

しかしながら,  $\nu_j^i + \nu_j^{i-1} \geq 2$  という制約は必ずしも満たされない.

というのは, もし,  $\alpha_j^i$  が  $(\nu_j^i + \nu_j^{i-1})$  に何の構造も仮定しなければ,

その最尤推定量は次のようになるからである:

$$\begin{cases}
 \hat{\alpha}_j^i = \sqrt{m_j^{i1} / m_j^{i2}} \\
 (\nu_j^i + \nu_j^{i-1}) = (n_j^{i1} - m_j^{i1}) / \sqrt{m_j^{i1} m_j^{i2}} \quad (\geq 2 \text{ とは限らない.})
 \end{cases} \quad (5.8)$$

このように制約条件が満たれない現象は、小標本では、sampling fluctuation が、大標本では、個人効果  $\mu_k$  を無視したことが原因である。逆に言えば、 $\widehat{v_j} + \widehat{v_{j'}}^{i-1}$  が 2 を大幅に下回るときには、個人効果を無視した解析には危険がある。

## 6. 変量模型による接近

2 薬剤 2 治療の実験でデータが計量値の場合、残存効果又は順序効果の検定が個人効果を変量と考えれば可能となることが、Grizzle (1965) によって指摘された。従って計数データの場合でもこのことは可能と考えられる。すなわち、次のようなモデルを導入する。

$$\begin{cases} \lg t p_{jk}^{11} = \bar{\mu}_j^{11} + \xi_k & \lg t p_{jk}^{12} = \bar{\mu}_j^{12} + \xi_k \\ \lg t p_{ik'}^{21} = \bar{\mu}_{ik'}^{21} + \xi_{k'} & \lg t p_{ik'}^{22} = \bar{\mu}_{ik'}^{22} + \xi_{k'} \end{cases} \quad (6.1)$$

但し、 $\xi_k$  は個人効果 (変量,  $E[\xi_k] = 0$ )

特に、2 薬剤 2 治療の実験では次のようになる：

$$\begin{cases} \lg t p_{2i}^{11} = \bar{\mu} + \Delta_{1,2} + \delta + \xi_i & \lg t p_{2i}^{12} = \bar{\mu} + \varepsilon_{1,2} + \xi_i \\ \lg t p_{1i'}^{21} = \bar{\mu} + \delta + \xi_{i'} & \lg t p_{1i'}^{22} = \bar{\mu} + \Delta_{1,2} - \varepsilon_{1,2} + \xi_{i'} \end{cases} \quad (6.2).$$

従って、ロジットの和・差を作ると次のようになる。

$$\begin{cases} \lg t p_{2i}^{11} \equiv \lg t p_{2i}^{11} - \lg t p_{2i}^{12} = \log \{ p_{2i}^{11} (1 - p_{2i}^{12}) \} / \{ p_{2i}^{12} (1 - p_{2i}^{11}) \} \\ \quad = \Delta_{1,2} - \delta - \varepsilon_{1,2} \\ \lg t p_{1i'}^{21} \equiv \lg t p_{1i'}^{21} - \lg t p_{1i'}^{22} = \log \{ p_{1i'}^{21} (1 - p_{1i'}^{22}) \} / \{ p_{1i'}^{22} (1 - p_{1i'}^{21}) \} \end{cases}$$

$$\begin{aligned}
 &= -\Delta_{1,2} + \gamma + \varepsilon_{1-2} \\
 \lg t \, q_{2i}^1 &\equiv \lg t \, p_{2i}^1 + \lg t \, p_{2i}^2 = \log (p_{2i}^1 p_{2i}^2) / \{(1-p_{2i}^1)(1-p_{2i}^2)\} \\
 &= 2\bar{\mu} + \Delta_{1,2} + \gamma + \varepsilon_{1-2} + 2\zeta_i \\
 \lg t \, q_{1i}^2 &\equiv \lg t \, p_{1i}^1 + \lg t \, p_{1i}^2 = \log (p_{1i}^1 p_{1i}^2) / \{(1-p_{1i}^1)(1-p_{1i}^2)\} \\
 &= 2\bar{\mu} + \Delta_{1,2} + \gamma - \varepsilon_{1-2} + 2\zeta_i
 \end{aligned} \tag{6.3}$$

$\lg t \, p_{2i}^1, \lg t \, p_{1i}^2$  は unlike-pair のなかで第1期が勝つ確率のロジットであるし、 $\lg t \, q_{2i}^1, \lg t \, q_{1i}^2$  は tie-pair のなかで両期で効果の有となるものの占める比率のロジットである。

(6.3)より、 $\Delta_{1,2}$  及び  $\gamma$  の検定に対しては、Mainland-Gart 検定を行えば良い。但し、 $H_0: \gamma=0$  の検定は、 $\varepsilon_{1-2}=0$  が受容されているときのみ意味を持つ。

一方、(6.3)で、変量  $\zeta$  を  $E[\zeta]=0$  より無視すれば、 $\varepsilon_{1-2}=0$  という検定は、tied-pair のみを用いた分割表の検定 (Mainland-Gart に類似) に帰着する。これは、変量を無視しているので conservative 検定になっている。(表4参照)

表4. 順序効果検定のための分割表

	両期とも効果有	両期とも効果無	計
$A_1 \rightarrow A_2$ 群	$t_{21}^1$	$t_{21}^0$	$t_{21}^{\cdot}$
$A_2 \rightarrow A_1$ 群	$t_{11}^1$	$t_{11}^0$	$t_{11}^{\cdot}$
計	$t_{21}^1 + t_{11}^1$	$t_{21}^0 + t_{11}^0$	$t_{21}^{\cdot} + t_{11}^{\cdot}$

もし, Copas (1973) 流の randomization モデルを仮定する (個人内変動は存在しないとする。) ならば, 表4に対する独立性の検定は, 確かに順序効果の検定となり, 正しいこともわかる。

### 解析例 (2 薬剤 2 治療の実験)

2 薬剤 2 治療, 実験で表5のようなデータを得た。

表5. 2 薬剤 2 治療の実験例

	1期のみ効果有	2期のみ効果有	両期とも効果有	両期とも効果無	計
$A_1 \rightarrow A_2$ 群	5	1	15	4	25
$A_2 \rightarrow A_1$ 群	3	6	7	9	25
計	8	7	22	13	50

通常行なわれている Mainland-Gart の検定は, 表6, 表7の分割表の独立性の検定である。(3節参照)

表6. 時期効果の検定のための分割表

	$A_1$ 剤のみ効果有	$A_2$ 剤のみ効果有	計
$A_1 \rightarrow A_2$ 群	5	1	6
$A_2 \rightarrow A_1$ 群	6	3	9
計	11	4	15

従って  $\chi^2 = 0.51$  (連続修正はしてない) となり, 時期効果は存在しないと結論されるが, 実は順序効果を調べないと, この結論の妥当性は論じられない。

表 7. 薬剤効果検定のための分割表

	第 1 期のみ効果有	第 2 期のみ効果有	計
$A_1 \rightarrow A_2$ 群	5	1	6
$A_2 \rightarrow A_1$ 群	3	6	9
計	8	7	15

$\chi^2 = 3.62$  となり (片側) 5% 有意である。

さて、順序効果の保守的な検定は表 8 の分割表の独立性の検定である。

表 8. 順序効果検定のための分割表

	両期とも効果有	両期とも効果無	計
$A_1 \rightarrow A_2$ 群	15	4	19
$A_2 \rightarrow A_1$ 群	7	9	16
計	22	13	35

$\chi^2 = 4.61$  となり (両側) 5% 有意である。従って、実は時期効果の検定は意味のなりことだったのである。一般に、表 6 よりも表 8 に対する検定を先行させるべきである。

## 7. 結論

$m$  薬剤 2 治療のクロスオーバー計画によって得られた 2 値の臨床データの取扱いを論じてきた。特に、 $m \geq 3$  の場合、残存効果、相乗効果、順序効果といった新たに導入した母数に関する

仮説検定が母数模型の範囲内で可能なことを示し、手順も例を通して解説した。

また、tied-pair からの情報を生かす方法として、Davidson-Beaver のモデルの拡張と変量模型を用いた接近を考察した。

特に、変量模型を用いることによって  $m=2$  の場合でも、順序効果(又は残存効果)の conservative な検定が可能であることも示した。



### References

- Bradley, R. A. and Terry, M. (1952). Rank analysis of incomplete block designs: I. The method of paired comparisons. Biometrika 39, 324-345.
- Brown, B. Wm. (1980). The crossover experiment for clinical trials. Biometrics 36, 69-79.
- Cochran, W. G. (1939). Long-term agricultural experiment. J. R. Statist. Soc. Suppl. 6, 104-148.
- Copas, J. B. (1973). Randomization models for the matched and unmatched  $2 \times 2$  tables. Biometrika 60, 467-476.
- Davidson, R. R. (1970). On extending the Bradley-Terry model to accommodate ties in paired comparison experiments. J. Amer. Statist. Assoc. 65, 317-328.
- Davidson, R. R. and Beaver, R. J. (1977). On extending the Bradley-Terry model to incorporate within-pair order effects. Biometrics 33, 693-702.
- Gart, J. J. (1969). An exact test for comparing matched proportions in crossover designs. Biometrika 56, 75-80.
- Grizzle, J. E. (1965). The two-period change-over design and its use in clinical trials. Biometrics 21, 467-480, and Corrigenda in Biometrics 30, 727 (1974).
- Luce, R. D. (1959). Industrial Choice Behavior, Wiley.
- Mainland, D. (1963). Elementary Medical Statistics, 2nd ed. Philadelphia: Saunders.
- McNemar, Q. (1947). Note on the sampling error of the difference between correlated proportions or percentages. Psychometrika 12, 153-157.

Rao, P. V. and Kupper, L. L. (1967). Ties in paired-comparison experiments: A generalization of the Bradley-Terry model. J. Amer. Statist. Assoc. 62, 194-204.

佐藤倚男(1980). 効果判定法. 中山書店.

広津千尋(1982). 離散データ解析. 教育出版.

広津千尋・椿広計(1982). クロスオーバー計画で取られたデータの統計モデル. 応用統計学会 1982年年会予稿集, 11-15.